

SOLID ORAL PREPARATION AND PRODUCTION THEREOF

Patent number: JP6100602
Publication date: 1994-04-12
Inventor: KAMATA ETSUO; HIRANO YUJI
Applicant: ASAHI CHEMICAL IND
Classification:
- international: C08B30/12; A61K9/16; A61K47/36
- european:
Application number: JP19920249035 19920918
Priority number(s): JP19920249035 19920918

W 1796-01

[View INPADOC patent family](#)

Abstract of JP6100602

PURPOSE:To obtain the title preparation in which the unpleasant taste of a drug has been masked without decreasing bioavailability, by mixing the drug with a specific starch. **CONSTITUTION:**This preparation comprises a drug having an unpleasant taste (e.g. sulpyrine) and a modified starch having a cold-water-soluble content of 40% or lower and a degree of swelling of 3-15ml/g (e.g. partially gelatinized starch). It can be produced preferably by adding an aqueous solution of the drug to a powder containing the starch, followed by mixing.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-100602

(43) 公開日 平成6年(1994)4月12日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 B 30/12		7329-4C		
A 6 1 K 9/16	G	7329-4C		
47/36	L	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平4-249035	(71) 出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成4年(1992)9月18日	(72) 発明者	鎌田 悦雄 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内
		(72) 発明者	平野 勇二 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 経口固形製剤およびその製造方法

(57) 【要約】

【構成】 不快な味を有する薬物と、冷水可溶分が40%以下、膨潤容積が3~15ml/gである加工澱粉を含有することを特徴とする不快な味がマスキングされた経口固形製剤、およびその製造方法。

【効果】 製剤の不快な味をマスキングするために、膨潤性の加工澱粉以外に特別な添加剤を使用しないので、従来のコーティング法にみられるバイオアベイラビリティの低下の問題がない。また、通常の造粒方法で良いので、コーティング法と比べて工程が短く、操作が簡単であるから、容易に実施することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 不快な味を有する薬物と、冷水可溶分が40%以下、膨潤容積が3~15ml/gである加工澱粉を含有することを特徴とする不快な味がマスキングされた経口固形製剤。

【請求項2】 不快な味を有する薬物の水溶液を、冷水可溶分が40%以下、膨潤容積が3~15ml/gである加工澱粉を含有する粉体に加え、混合することを特徴とする不快な味がマスキングされた経口固形製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、不快な味を有する薬物に、特定の加工澱粉を配合することにより、不快な味をマスキングした経口固形製剤およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】薬物の不快な味をマスキングすることは、製剤を服用し易くし、服薬のコンプライアンスを高めるという点で重要である。従来、マスキング方法としては、①高分子基剤を用い、フィルムコーティングを施す方法（例えば、特開平1-100116号公報）、②高分子基剤を薬物と共に混合し、マトリクス構造とする方法（例えば特開昭63-150220号公報）、③蔗糖、サッカリン、アスパルテーム等の甘味料を添加する方法（例えば特開平2-96526号公報）等があった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、①、②に示す方法では、高分子基剤によって口中での薬物の溶出を抑えることにより不快な味のマスキングを達成しているため、同時に体内での薬物の溶出性も阻害され、バイオアベイラビリティが低下するという問題があった。また、コーティングという工程が増える、有機溶媒を必要とする等の問題もあった。また③に示す方法では、薬物の不快な味の閾値は著しく低く、マスキング効果は不十分であった。

【0004】

【課題を解決するための手段および作用】本発明者らは、鋭意検討の結果、冷水可溶分が40%以下、膨潤容積が3~15ml/gである加工澱粉を配合することによって、上記における問題を解決し、本発明を完成した。即ち、本発明は、不快な味を有する薬物と、冷水可溶分が40%以下、膨潤容積が3~15ml/gである加工澱粉を含有することを特徴とする不快な味がマスキングされた経口固形製剤、および不快な味を有する薬物の水溶液を、冷水可溶分が40%以下、膨潤容積が3~15ml/gである加工澱粉を含有する粉体に加え、混合することを特徴とする不快な味がマスキングされた経口固形製剤の製造方法に関する。

【0005】本発明の経口固形製剤は、特定の加工澱粉を配合することによって、口中での薬物の不快な味をマスキングする効果が高いことが特徴であるが、特に溶出速度抑制のための高分子基剤を配合する必要はないこと、および膨潤性の高い澱粉を配合することにより、体内での薬物の溶出を妨げバイオアベイラビリティを低下させるという問題がない。また、薬物を水溶液として、水に対して膨潤性の高い該加工澱粉を含有する粉体に混合することにより、該加工澱粉の粒子内部まで薬物が浸透し易くなるため、マスキング効果がより高くなる。また、コーティング機器を特に必要とせず、通常の製剤で使用される造粒機器を使用して経口固形製剤を製造することができるので、容易に実施できるという利点もある。

【0006】以下本発明について詳細に説明する。本発明で言う薬物の不快な味とは、苦味、酸味、渋味のことであるが、経口固形製剤においては特に苦味が問題となる場合が多い。苦味を有する薬物としては、スルピリン、塩酸メトクロプラミド、塩酸プロメタジン、塩酸クロルプロマジン、塩酸ジルチアゼム、硫酸ジベカシン、硫酸グアナチジン、硫酸サルブタモール、硝酸ナファゾリン、酒石酸アリメマジン、臭化プロバンテリン、パントテン酸カルシウム、アミノフィリン、クロラムフェニコール、ニコチン酸アミド、ビタミンB1、ビタミンB2リン酸エステル、ビタミンB6、ビタミンB12等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、これらの混合物でも構わない。薬物は水溶液として用いるため水に溶解することが必要であり、薬物の配合量とも関係するが、薬物の溶解度としては、常温100mlの水に対する溶解度が好ましくは0.1g以上であり、特に好ましくは1g以上である。

【0007】本発明で表現する「不快な味がマスキングされた」の意味は、服用して口中に30秒含む間、その味を感じない状態を表す。口中に製剤を含み、30秒経過後に不快な味を感じたとしても、通常は嚥下した後なので実用上問題ない。本発明に用いる加工澱粉は、冷水可溶分が40%以下、好ましくは10%以下で、膨潤容積が3~15ml/gのものをを用いる。冷水可溶分が40%を上回る場合、固形製剤を口中に入れた時、糊状となって口中に留まり易くなるため、あるいは水に濡れ易くなり薬物の溶解が速まるため、苦味を感じ易くなる。また、冷水可溶分が多いと、薬物水溶液を加えた時に糊効果が得るために、顆粒が大粒子になり易く顆粒の粒径コントロールが難しくなるという問題もある。また、膨潤容積が3ml/g未満の場合、加工澱粉の粒子内部への薬物の浸透が制限されるため、好ましくない。また、膨潤容積が15ml/gを越える加工澱粉を用いた場合、口中で固形製剤は唾液を吸収し、口蓋に付着し易くなるので、好ましくない。

【0008】加工澱粉としては、上記性質を備えたもの

であれば良いが、例えば澱粉をアルファ化した後、冷却して一部をベータ化して得た加工澱粉（特開昭56-92751号公報、以下「ベータ化澱粉」と呼ぶ）や、とうもろこし澱粉に水を加えた後、磨砕することにより機械的にアルファ化させて得た加工澱粉（特公昭46-21471号公報、以下「アルファ化澱粉」と呼ぶ）や、とうもろこし澱粉、米澱粉、小麦澱粉等の穀類澱粉種を水分の存在下で加熱し、外殻薄膜構造を破壊することなく乾燥して得た、生澱粉の外殻薄膜構造を実質的に温存する、実質的に非複屈折性の加工澱粉（特公昭59-47600号公報、以下「部分アルファ化澱粉」と呼ぶ）等がある。

【0009】なかでも、部分アルファ化澱粉は本発明に最も適している。部分アルファ化澱粉は、60タイラーメッシュ以上の篩分留分を実質的に有しない粒度分布を有し、その表面は大腦の表面に似た深いしわを持つ凹凸構造を有する。苦味を有する薬物は、水溶液の状態で、水に対して膨潤性の高い部分アルファ化澱粉粒子内部に担持されるだけでなく、この表面のしわの部分にまで担持されることになるので、他の加工澱粉と比較して最も効果が高くなる。また、冷水可溶分が10%以下と低いので、薬物の水溶液と混合する場合、液が増粘しにくく、澱粉粒子内部まで液が浸透し易くなるので、薬物の担持量が増すという利点がある。また、同時に製品の粒径コントロールがし易いという利点もある。

【0010】本発明の経口固形製剤の製造方法について述べる。不快な味を有する薬物を水に溶解させた薬物水溶液を作成し、冷水可溶分が40%以下、膨潤容積が3~15ml/gである加工澱粉を含有する粉体に加え、混合あるいは造粒をし、所望の粒子径にした後、乾燥し、造粒物とする。造粒機としては、製剤一般に使用されている機械を使用する事ができるが、特に混合攪拌機、高速攪拌機、転動型流動層造粒機、押し出し造粒機、等の、造粒物に比較的剪断力がかかる機械を使用する事が好ましい。この造粒物を必要ならば解砕あるいは篩分した後、顆粒剤、細粒、散剤とする。また、打錠することにより錠剤の形態としても良い。

【0011】薬物水溶液とする理由は、薬物と加工澱粉等を混合してから水を加えた場合、薬物が溶ける前に水が加工澱粉に吸収されるために、薬物が加工澱粉に十分に担持されないからである。薬物は完全に溶解しているほうが効果は高いが、完全に溶解していなくても、薬物の種類、配合量等によっては7~8割溶解していれば構わない。水溶液は、薬物の溶解度付近まで、できるだけ濃度を高めるほうが、加工澱粉に対する薬物の比率を増すことができるので有利である。また、薬物水溶液にヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、白糖、乳糖等の水溶性物質を添加しても良い。また、エタノール、アセトン等水に混和する溶媒も添加して良い

が、多くなると加工澱粉の膨潤性が低下し、加工澱粉内部への薬物担持量が減少するので、水に対する体積比は等量以下にすべきである。塩化メチレン、エチルエーテル等水に少量混和する溶媒も混和する範囲内で加えて構わない。

【0012】粉体における加工澱粉の配合比率は、剤形、薬物の配合量等により異なってくるが、おおよそ20%以上配合されていれば有効である。50%以上加工澱粉が配合されていればさらに効果は高いが、まず薬物水溶液と加工澱粉のみとを混合あるいは造粒し、その後必要に応じて他の添加剤を配合する方法が、加工澱粉への薬物担持が充分なされるという点で、最も効果的である。この方法において薬物配合量が少ない場合には、後で述べる薬物と加工澱粉の比率が適当であれば、粉体における加工澱粉の配合比率は20%以下であっても構わない。他の添加剤としては、とうもろこし澱粉等の澱粉類、白糖、乳糖などの糖類、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース誘導体等通常使用される添加剤が使用される。

【0013】薬物と加工澱粉の比率は、投与すべき薬物量、薬物の溶解度、製剤の重量等により決定されるのであるが、好ましくは1/100~5/1程度である。5/1以上になると不快な味のマスキング効果はほとんど無くなる。特に好ましくは1/100~2/1程度である。この方法で得た顆粒剤、錠剤等に、不快な味のマスキングを完全なものにするために、高分子基剤を用いてさらにコーティングするのは構わないが、コーティングのみによりマスキングを行うときと比べて、その使用量はかなり抑えることができる。もちろん吸湿防止、美観を目的として施されるコーティングについては、この限りではない。

【0014】

【実施例】以下、実施例により本発明を説明する。なお、加工澱粉と経口固形製剤の評価方法は下記の通りである。

《加工澱粉》

・冷水可溶分(%)

25℃の純水297mlに試料3g(乾燥物換算)を加え、エースホモジナイザー(日本精機(株)製)を用い、1500rpmで2分間攪拌する。次に得られた懸濁液をろ紙を用いてろ過する。ろ液30mlを取り、105℃で恒量になるまで乾燥する。残渣重量を1000倍し、用いた試料重量で除した値を冷水可溶分とする。

【0015】・膨潤容積(ml/g)

25℃の純水約80mlに試料5gを加え、マグネチックスターラーを用いて分散させる。分散液を共栓付100mlメスシリンダーに入れ、純水を加え100mlとする。密栓し24時間静置後、膨潤した試料容積を5で除し膨潤容積とする。

《経口固形製剤》

・苦味官能試験

経口固形製剤約250mgを口に含み、苦味を感じるまでの時間で表す。

【0016】

【実施例1】純水とスルピリンを重量比1:1で混合し、スルピリン水溶液を作成した。とうもろこし澱粉が原料である部分アルファ化澱粉（旭化成工業（株）製、商品名PCS<登録商標>、以下PCSと略す。冷水可溶分2.2%、膨潤容積8.6ml/g）200gとスルピリン水溶液100gを品川式万能混合機（三英製作所（株）製）で混合した後、フラッシュミル（不二パウダル（株）製）で破砕した。造粒物を40℃で一昼夜乾燥後、篩分して、顆粒剤を得た。この顆粒剤は、苦味官能試験の結果、30秒後も苦味を感じなかった。

【0017】

【実施例2】水分含有量50%の米澱粉を100℃に加熱しアルファ化した後、5℃で約2時間冷却し、一部ベータ化させた後、乾燥し、粉碎して得たベータ化澱粉（冷水可溶分6.0%、膨潤容積5.5ml/g）を使用する以外は実施例1と同様に操作し、顆粒剤を得た。この顆粒剤は、苦味官能試験の結果、30秒後も苦味を感じなかった。

【0018】

【実施例3】とうもろこし澱粉が原料であるアルファ化澱粉（カラコン（株）製、商品名スターチ1500、冷水可溶分21.0%、膨潤容積9.2ml/g）を使用する以外は実施例1と同様に操作し、顆粒剤を得た。この顆粒剤は、苦味官能試験の結果、30秒後も苦味を感じなかった。

【0019】

【比較例1】スルピリン原末50mgを用いて苦味官能試験を行ったところ、2秒後に苦味を感じた。

【0020】

【比較例2】とうもろこし澱粉（日濃化学（株）製、冷水可溶分0.4%、膨潤容積1.8ml/g）をPCSの代わりに使用する以外は実施例1と同様に操作し、顆粒剤を得た。この顆粒剤は、苦味官能試験の結果、4秒後に苦味を感じた。

【0021】

【比較例3】水分含有量35%のばれいしょ澱粉をロールミルで加熱磨砕3回行い、熱風乾燥機で乾燥し、次いでパンタムミルで粉碎して得た加工澱粉（冷水可溶分48.0%、膨潤容積16.5ml/g）を使用する以外は実施例1と同様に操作し、顆粒剤を得た。この顆粒剤は、苦味官能試験の結果、12秒後に苦味を感じた。

【0022】

【比較例4】PCS200gとスルピリン原末50gを乳鉢で軽く混合した後、苦味官能試験を行った。その結果、3秒後に苦味を感じた。また、この混合物を混合攪拌機に入れ、純水60gを加え混合し、乾燥し、顆粒剤を作成した。この顆粒剤は、苦味官能試験の結果、8秒後に苦味を感じた。

【0023】

【実施例4】スルピリン水溶液450gを用いて実施例1と同様に混合した後、さらに乳糖200gを加えて混合し、実施例1と同様な操作で、顆粒剤を得た。この顆粒剤は、苦味官能試験の結果、30秒後も苦味を感じなかった。

【0024】

【実施例5】PCS200gのうち100gを結晶セルロース（旭化成工業（株）製、アビセル<登録商標>PH-101）に置き換える以外は実施例1と同様に操作し、顆粒剤を得た。この顆粒剤は、苦味官能試験の結果、30秒後も苦味を感じなかった。

【0025】

【実施例6】塩酸ジルチアゼムを10%、ヒドロキシプロピルセルロース（L型）を2%含む薬物水溶液を調整した。次にPCS150gを転動型流動層造粒機（フロイント産業（株）製、スパイラフローミニ）に仕込んで、60℃の温風を送り攪拌しながら、薬物水溶液500gを添加し、造粒、乾燥後、篩分した。この顆粒剤は、苦味官能試験の結果、30秒後も苦味を感じなかった。

【0026】

【実施例7】パントテン酸カルシウムを20%、ヒドロキシプロピルセルロース（L型）を2%含む薬物水溶液を調整した。次にPCS1kgを高速攪拌造粒機（深江工業（株）製、FS-10）に仕込んで攪拌しながら、薬物水溶液1kgを添加し、造粒、乾燥後、篩分した。この顆粒剤は、苦味官能試験の結果、30秒後も苦味を感じなかった。

【0027】

【発明の効果】不快な味を有する薬物水溶液と、冷水可溶分が40%以下、膨潤容積が3~15ml/gである特定された物性を持つ加工澱粉を含有する粉体を、通常の医薬品製造で使用される造粒機を用いて混合することによって、不快な味が効果的にマスキングされた経口固形製剤を得ることができる。従来のコーティング法と比べて工程が短く、操作が簡単であるため、容易に実施できる。また、コーティング法にみられるバイオアベイラビリティの低下の問題もない。